

Detekce opiátů v moči po jednorázovém požití máku setého v kuchyňské úpravě

Racková S.¹, Racek J.², Janů L.³

¹Psychiatrická a psychoterapeutická ambulance, Slovanská tř. 69, 326 00 Plzeň

²Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a FN v Plzni

³MedAvante Inc., Smrková 23, 312 00 Plzeň

SOUHRN

Cíl studie: Česká republika patří k největším světovým producentům máku setého. Tato plodina je kromě medicínského využití součástí tradičních pokrmů. Mák setý obsahuje řadu alkaloidů, včetně morfinu a kodeinu. Cílem práce bylo zjistit, zda lze prokázat opiáty v moči po jednorázovém požití semen máku setého v potravinářské úpravě u souboru dobrovolníků.

Typ studie: prospektivní

Název a sídlo pracoviště: Psychiatrická a psychoterapeutická ambulance, Slovanská tř. 69, Plzeň, MedAvante Inc., Smrková 23, Plzeň a Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni

Materiál a metody: Opiáty v moči byly vyšetřeny kvalitativní a semikvantitativní imunochemickou metodou u 14 dobrovolníků 15 hodin po jednorázovém požití definovaného množství máku v makových koláčích. Byl sledován vztah mezi množstvím požití máku a koncentrací opiátů v moči.

Výsledky: U 12 osob byla prokázána přítomnost opiátů kvalitativním imunochemickým testem. Při užití semikvantitativního imunochemického testu byla zjištěna významná korelace mezi koncentrací opiátů v moči (po korekci na koncentraci kreatininu v moči) a množstvím požitého máku. U dvou jedinců byla zjištěna koncentrace opiátů vyšší než 300 µg/L, která je považována za pozitivní při kontrole osob závislých na opiátech.

Závěr: Na základě výsledků studie a na případu pacienta v bezvědomí s pozitivním nálezem opiátů v moči je ukázáno, že při hodnocení tohoto nálezu musíme vzít v úvahu vliv předchozího požití pečiva s obsahem máku.

Klíčová slova: mák setý, opiáty, morfin, kodein, imunochemické stanovení.

SUMMARY

Racková S., Racek J., Janů L.: Detection of opiates after poppy seed consumption in urine samples

Objective: Czech Republic belongs among the biggest world producers of poppy seeds. Poppy seeds are used in medicine and are part of traditional food. This plant contains several alkaloids including morphine and codeine. The aim of our study was to investigate whether opiates can be detected in urine samples after single ingestion of poppy seeds in cakes in a group of volunteers.

Design: prospective trial

Settings: Psychiatric a psychotherapeutic out-patient department, Slovanska 69, Plzen, MedAvante Inc., Smrkova 23, Plzen and Department of Clinical Biochemistry and Haematology, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital, Pilsen, Czech Republic

Material and Methods: We examined opiates with a qualitative and semiquantitative method in urine samples of 14 volunteers 15 hours after ingestion of a definitive amount of poppy seeds in home-made cakes. Correlation between amount of ingested poppy seeds and concentration of opiates in urine was observed.

Results: In 12 volunteers opiates in urine were detected by a qualitative immunochemical test 15 hours after poppy seeds ingestion. Using a semiquantitative immunochemical method, a significant correlation between opiates concentration in urine (after correction for urine creatinine) and amount of ingested poppy seeds was found. In two persons concentration of opiates in urine exceeded 300 µg/L; this concentration is considered positive when testing opiate-addicted persons.

Conclusion: On the basis of the study results and a case of a patient with unconsciousness and a positive finding of opiates in urine we can conclude that preceding ingestion of poppy seeds in diet must be taken into account when evaluating this laboratory finding.

Keywords: poppy seed, opiates, morphine, codeine, immunochemical determination.

Úvod – kazuistika

87letý pacient žijící v domově pro seniory, hypertonik, diabetik, trvale warfarinizovaný po plicní embolii, s kognitivním deficitem byl v pozdních nočních hodinách přijatý na neurologickou kliniku pro krátké bezvědomí s pádem bez úrazu hlavy; postupně se probíral. Podle zdravotnické dokumentace záchranné služby somnolentní, hypotenzní (90/50 mm Hg), subfebrilní 37 °C, s normální saturací hemoglobinu a glykemií. Primárně byl

vyšetřen na interní ambulanci pro suspektní kolapsový stav, bez shledání interní příčiny obtíží. S cílem ozřejmit poruchu vědomí bylo provedeno i toxikologické vyšetření; poskytlo pozitivní výsledek – v moči byly prokázány opiáty (obr. 1). K vyšetření byl užit orientační imunochemický test (Multiparameter Dip Test, Ulti Med Products GmbH (Ahrensburg, Německo).

Pacient opiáty neužíval ani nebyly podány během transportu do nemocnice, k večeri však snědl talíř makových buchet. Pomocí LC-HRMS byly pozdě-

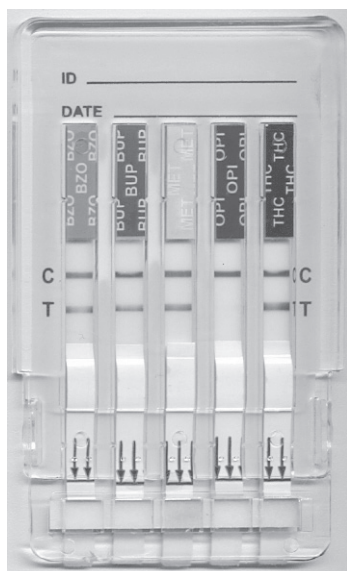


Fig. 1. Orientational estimation of opiates in urine of the patient, caused by poppy seed ingestion

ji v moči pacienta prokázány morfin, kodein, thebain a papaverin (RNDr. Petr Šimek, CSc., vedoucí Laboratoře analytické biochemie a metabolomiky, Oddělení biochemie a fyziologie, Entomologický ústav, Biologické centrum Akademie věd ČR, České Budějovice). Byl tedy potvrzen zdroj opiátů – mák v potravě.

Náš nemocný vzhledem k věku a anamnéze těžko připomínal toxikomana; jako příčina stavu byl odhalen objemný meningeom vpravo parietálně a pacient byl hospitalizován na neurologické klinice. Pokud by se podobná příhoda stala mladému jedinci či došlo ke kontrole toxikomana v odvykací léčbě nebo účastníka dopravní nehody, mohl by být názor na výsledek toxikologické analýzy zcela jiný.

Heroin a další opiáty jsou celosvětově jednou z nejčastěji zneužívaných psychoaktivních látek. V léčbě pacientů závislých na opiátech se rutinně provádí toxikologické vyšetření moči. U pacientů se místy vyskytuje tvrzení (anebo výmluva), že pozitivita opiátů v moči je způsobena požitím výrobků ze zralého máku (koláče a další výrobky). K dalším osobám, které mohou být testovány na přítomnost drog, patří nemocní s poruchou vědomí na oddělení akutního příjmu, účastníci dopravních nehod a sportovci v rámci antidopingových kontrol. Využití máku v potravinářství má v našich oblastech dlouholetou tradici a mák je součástí řady pokrmů. Mák setý však obsahuje i celou řadu alkaloidů, které spolu metabolicky souvisí (obr. 2); nejvýznamnější a farmakologicky nejúčinnější je skupina opiátů, především morfin, kodein a thebain [1]; logicky se objevuje otázka, zda může předchozí požití stravy s mákem vést k pozitivě testu na opiáty v moči.

Ke stanovení opiátů jsou při prvním kontaktu obvykle používány orientační kvalitativní imunochemické testy, někdy doplněné semikvantitativní metodou na imunochemických analyzátoch. Jako biologický materiál slouží vzorek moči. Moeller a spol. prokázali orientačním imunochemickým testem opiáty v moči pěti dobrovolníků po požití různého množství makového pečiva

[2]. Další autoři užíli k vyšetření dobrovolníků po požití máku nebo potravin s mákem semikvantitativní imunochemické metody: EMIT [3 – 6], RIA [3, 4, 7, 8], FPIA [3, 9, 10] nebo CEDIA [11 – 13] a ve většině případů získali rovněž pozitivní výsledky. Protože imunochemické stanovení nerozliší jednotlivé opiáty, je třeba k odlišení toxikomana užívajících morfin, kodein či dokonce heroin a pacientů léčených opiáty, přistoupit k chromatografické metodě: užívá se obvykle plynová či kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií (GC/MS, LC/MS); tu užíli téměř všichni citovaní autoři. Jako nezbytné doplnění imunochemického průkazu ho požaduje i Metodický pokyn pro postup při toxikologickém vyšetření specififikovaných návykových látek v krvi a/nebo v moči [14].

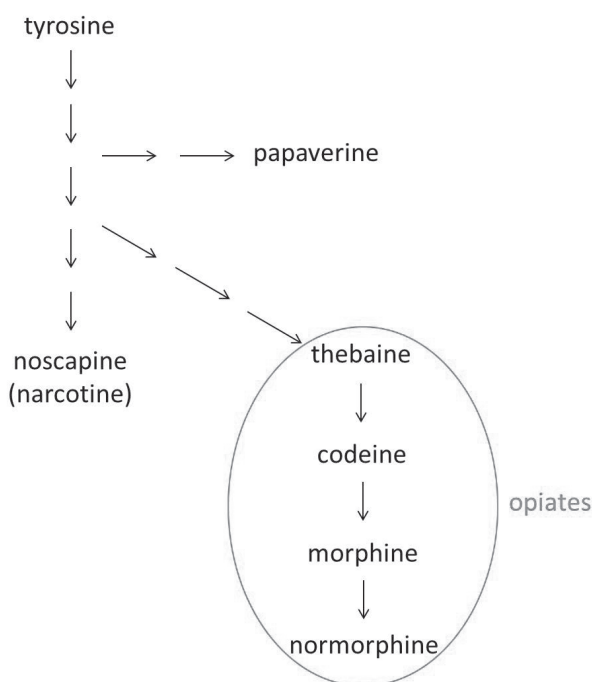


Fig. 2. Alkaloid synthesis in *Papaver somniferum*

Cíl práce

Primárním cílem naší práce bylo ověření, zda po požití obvyklého množství potravin obsahujících mák lze v našich podmínkách v moči detekovat běžnými laboratorními metodami přítomnost opiátů. Jak bylo výše uvedeno, celá řada autorů prokázala imunochemickými (většinou semikvantitativními) testy přítomnost opiátů v moči různou dobu po požití makového pečiva. Na druhé straně v konzumovaném pečivu je obvykle poměrně málo máku a mák určený pro potravinářské účely v Evropské unii (a tedy i v České republice) patří mezi tzv. nízkomorfinové odrůdy [15].

Výběr a charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 14 dobrovolníků (7 mužů a 7 žen) ve věku od 26 do 59 let, průměrný věk souboru byl 35,9 roku, hmotnost 55 – 120 kg. Jednalo se o dobrovolníky z řad lékařů Psychiatrické kliniky

Fakultní nemocnice v Plzni, studenty Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a rodinné příslušníky. Za vylučující kritéria bylo považováno užívání nebo užití opiátů a požití potravin obsahujících mák v posledním týdnu před účastí ve studii. Studie byla schválena společnou etickou komisí Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Plzni pod číslem 72/2011.

Metodika a časový plán

V experimentu jsme použili vlastní vyrobené koláče o obsahu máku 12 g/koláč v klasické úpravě. Použitý mák byl zakoupen v maloobchodě, země původu máku byla Česká republika; koncentrace opiátů v máku nebyla měřena. Dobrovolníci snědli libovolné množství makových koláčů (Tabulka 1) v odpoledních hodinách (mezi 15 a 17 h odpolední) a 15 hodin po požití máku (druhý den ráno) byl odebrán vzorek moči ke stanovení přítomnosti opiátů. Ranní moč byla zvolena vzhledem k její vyšší hustotě, a tím i větší pravděpodobnosti pozitivní detekce opiátů. Uspořádání studie navíc simuluje stav, kdy jedinec povečeří mák a ráno je jeho moč vyšetřena.

Opiáty v moči byly stanoveny kvalitativní imunochemickou metodou, která je v praxi běžně užívána pro rychlé orientační vyšetření, a následně i semikvantitativní imunochemickou metodou. Dále byl sledován vztah mezi množstvím požitého máku a hladinou opiátů v moči po její korekci na koncentraci kreatininu.

Laboratorní vyšetření

Byly použity orientační testy k důkazu opiátů Drug Control Morphine (MOR) 300 µg/L od firmy Ulti Med Products GmbH (Ahrensburg, Německo). Jsou založeny na imunochromatografické metodě a jako mez detek-

ce je uváděna koncentrace 300 µg/L. V příbalovém letáku se uvádí, že metoda stanovuje především morfin a kodein (reaktivita protilátky pro tyto alkaloidy je 100 %, pro thebain jen 5 %).

Ke stanovení koncentrace opiátů v moči byla použita souprava Opiates firmy Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, USA), k měření byl užit analyzátor AxSYM též firmy. Jedná se o fluorescenčně polarizační imunoanalýzu (FPIA). Za pozitivní výsledek je považována hladina opiátů nad 300 µg/L, mez stanovitelnosti je však značně nižší – 50 µg/L. I zde reaguje především morfin a kodein.

Ke stanovení kreatininu v moči byla užitá souprava firmy Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Německo) pracující s Jaffého činidlem a analyzátor c 701 jako součást linky Cobas 8000 též firmy.

Výsledky

Kvalitativní imunochemická metoda dala pozitivní výsledek u 12 ze 14 testovaných vzorků moči. Koncentrace nad 300 µg/L po požití máku byla prokázána semikvantitativní imunochemickou metodou u dvou jedinců, ostatní vzorky vyšetřených jedinců tuto hodnotu nepřekročily. Zdá se tedy, že mez detekce je u kvalitativního důkazu ve skutečnosti nižší, než uvádí firma. Výsledky při použití semikvantitativní imunochemické metody shrnuje Tabulka 1. Při hodnotě nad 300 µg/L je výsledek považován za pozitivní. U dvou pozitivních jedinců jsme provedli opakovaný odběr moči (po dalších 12 a 24 hodinách); s odstupem času došlo k poklesu hodnot a vzorky byly již negativní (Tabulka 2).

Při užití Spearmanovy pořadové korelace jsme prokázali významnou korelaci mezi množstvím požitého máku a hladinou opiátů v moči po korekci na koncentraci kreatininu v moči (obr. 3). Jedinci s pozitivním nálezem v moči požili nejvyšší množství máku.

Table 1. Estimation of opiates in urine in a group of volunteers and other characteristics of the group; in samples marked * the qualitative method gave a negative result; in other samples the estimation of opiates was positive

Sex	Opiates (µg/L)	Creatinine (mmol/L)	Cakes (number)	Poppy seeds (g)	Opiates/creatinine (mg/mol)
m	171.4	15.82	4	48	10.83
f	51.6*	5.35	2	24	9.64
m	438.7	16.29	6	72	26.93
m	87.7	6.38	5	60	13.75
f	251.2	14.47	3	36	17.36
m	378.5	20.46	7	84	18.50
f	93.3	5.55	6	72	16.81
m	102.4	12.6	3	36	8.13
f	49.9	5.99	2	24	8.33
f	210.5	13.62	3	36	15.46
m	92.8	9.63	3	36	9.64
f	72.9	12.37	2	24	5.89
m	90.7	5.23	5	60	17.34
f	52.3*	3.52	4	48	14.86

Table 2. Dynamics of opiates concentration in urine in two volunteers having opiates in the first urine sample > 300 µg/L

Sex	Opiates (µg/L) day 1 morning	Opiates/creatinine (mg/mol)	Opiates (µg/L) day 1 evening	Opiates/creatinine (mg/mol)	Opiates (µg/L) day 2 morning	Opiates/creatinine (mg/mol)
m	438.7	26.93	110.8	4.96	52.57	3.45
m	378.5	18.50	-	-	61.43	1.91

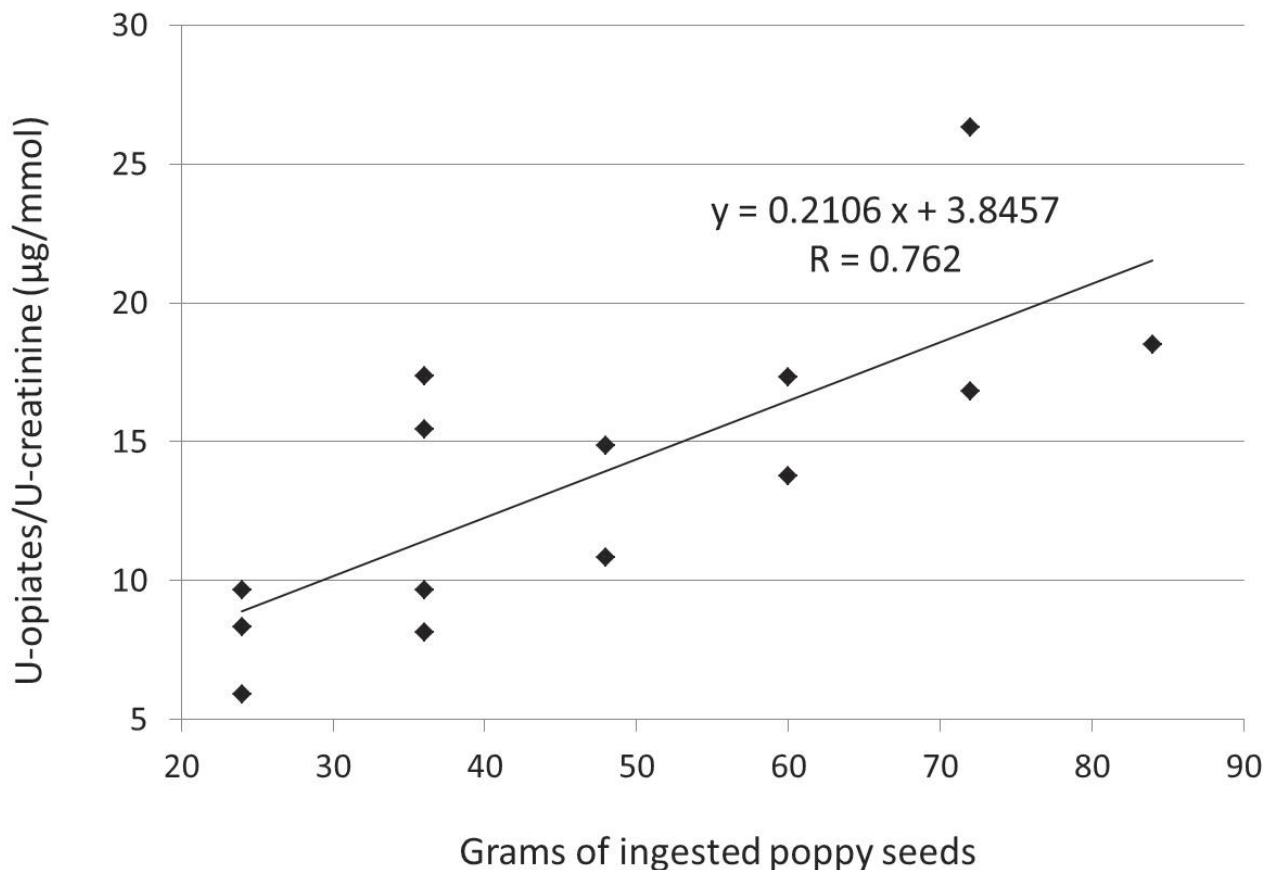


Fig. 3. Correlation between opiates concentration in urine and amount of ingested poppy seeds (Spearman's rank correlation, $\rho = 0.00141$)

Diskuse

V posledních letech došlo k nárůstu pěstování máku setého v České republice; v současnosti patří naše republika k největším evropským i světovým producentům této plodiny. Pěstování máku na ploše větší než 100 m² podléhá v ČR povinnému hlášení podle zákona č. 167/1998 Sb. Od r. 2014 začala platit Vyhláška č. 399/2013 Sb., vydaná podle zákona o potravinách, která v příloze č. 9 limituje obsah morfinových alkaloidů na nejvýše 25 mg/kg máku, neuvádí však výčet těchto alkaloidů [16]. Pod pojmem „morfinové alkaloidy“ se obvykle rozumí alkaloidy fenantrenového typu (morfin, kodein, thebain). Vedle nich se v máku vyskytují také alkaloidy benzylzochinolinového typu (papaverin, noskapin) [17]. Limit 25 mg „morfinových alkaloidů“ uvedený ve vyhlášce nebyl stanoven s přímou vazbou na závěry z hodnocení zdravotních rizik, jde tedy o tzv. administrativní limit, vycházející z jiných poznatků, např. distribuce naměřených hodnot obsahu v máku. Na obsah morfi-

nu a kodeinu v máku setém působí řada faktorů, které mohou následně ovlivnit i jejich detekci. Roli hraje nejen kvalita (zralost) máku, jeho druh (nízkomorfinové odrůdy pro potravinářské účely vs. odrůdy pro využití ve farmaceutickém průmyslu), klimatické podmínky, zpracování při sklizni, příměs tzv. makoviny [1], ale také doba vyšetření od jeho požití, kuchyňská úprava a další faktory ovlivňující laboratorní stanovení opiátů v moči, jako je možnost detekce jiných opiátů bez psychoaktivního vlivu, falešná pozitivita, hydratace nemocného s ovlivněním hustoty moči aj. [18]. Svou roli hraje i způsob přípravy potravin s mákem, který může obsah opiátů významně snížit až o 90 % [19].

Vzhledem k tomu, že mák i potraviny, ve kterých se používá, jsou tučné, trvá trávení delší dobu, evakuace žaludku může trvat několik hodin. Opiáty se vstřebávají v tenkém střevě, proto je nutné vyšetření moči provést v odstavu několika hodin, aby bylo možné opiáty již v moči detekovat. Pacient popsany v kazuistice měl pozitivní nález opiátů v moči 6 h po požití makových buchet.

Studie, které byly dosud publikovány, měly někdy rozporuplné výsledky, většinou se však shodují v tom, že po požití máku lze v biologickém materiálu (obvykle v moči) přítomnost opiátů prokázat. Pettitt a spol. již v r. 1987 pozorovali po požití moučnicku se 70 g máku opiáty v moči. Naměřili až koncentraci 4 500 µg/L, koncentrace > 300 µg/L přetrvávala 35 hodin; k vyšetření použili enzymovou imunoanalýzu (EMIT) [6]. Hayes a spol. prokázali opiáty v séru i moči (v koncentraci > 300 µg/L) metodou EMIT a RIA až 48 h po jídle: vyšetřili čtyři dobrovolníky po požití 25 g máku a dvě osoby po požití 40 g máku [4]. ElSohly a spol. vyšetřili dva muže a dvě ženy po požití jednoho, dvou a tří makových závinů; moč vyšetřovali až čtyři dny, vyšetřili celkem 264 vzorků – v 16 z nich byla koncentrace opiátů > 300 µg/L. Jako metodu užívali tři druhy imunoanalýzy: RIA, EMIT a FPIA [3]. Selavka prokázal u dobrovolníků po různém pečivu s mákem v moči odebrané do 1 až 3 dnů po požití máku opiáty metodou RIA, v mnohých vzorcích byla koncentrace opiátů opět vyšší než 300 µg/L [8]. Angelo a spol. prokázali RIA metodou opiáty ve všech vzorcích moči, odebraných šesti a sedmi dobrovolníkům po požití 10 resp. 25 g máku [7]. Pelders a Ros měli jen jednoho dobrovolníka, kterému po požití 4 g máku prokázali opiáty v moči metodou FPIA, i když koncentrace nepřesáhla 300 µg/L [9]. Meadway a spol. vyšetřili čtyři osoby po požití různého množství pečiva s mákem: po větším množství pečiva byla koncentrace opiátů v moči stanovená metodou EMIT 6 h po jídle až 832 µg/L [5]. Moeller a spol. měli pět dobrovolníků, u nichž vyšetřili moč 4 h po požití různého množství makového pečiva; užívali imunoanalýzu a opiáty prokázali v moči u všech dobrovolníků [2]. Smith a spol. podávali 22 dobrovolníkům 2 x 48 g máku v intervalu osmi hodin a sledovali metodou CEDIA vylučování opiátů močí; moč byla sbírána do 32 h po první dávce. Koncentrace opiátů v moči > 300 µg/L byla v 96 % vzorků vyšetřených metodou firmy Roche a v 91 % vzorků při užití souprav firmy Thermo Fisher [12]. Semano vyšetřil sliny a moč 12 osob v intervalech 2, 4, 6 a 20 h po požití asi 15 g máku syrového nebo v pečivu; koncentrace morfinu v moči dosáhla až 4 219 µg/L po syrovém máku a 1 408 µg/L po máku v pečivu; byla opět užitá metoda CEDIA [13]. Jankovičová a spol. pozorovali pozitivní výsledek metodou FPIA u jednoho ze čtyř dobrovolníků 7 h po požití 100 g máku, nejvyšší koncentrace morfinu v moči byla 4 – 5 h po požití, a to 1788 µg/L; tytéž osoby po požití 50 g máku poskytly negativní výsledek [10]. Özbunar a spol. pozorovali u 10 dobrovolníků pozitivní nález opiátů metodou CEDIA v moči až 48 h po požití 100 g makové pasty [11].

Jak je z uvedeného patrné, různí autoři užívali různé množství máku, syrového nebo v pečivu; rovněž doby odběru se dost lišily. Vyšetření prováděli různými imunoanalytickými metodami, GC/MS byla v některých případech užitá pro potvrzení výsledků. Jen někteří z autorů měřili koncentraci opiátů v máku; pohybovala se ve velmi širokém rozmezí: morfin 2 – 294 µg/g, kodein 0,4 – 57 µg/g.

Cílem naší práce bylo určit, zda požití běžně dostupného potravinového máku může mít za následek pozitivní průkaz opiátů v moči běžnými imunochemickými

testy. Nestanovovali jsme proto ani koncentraci opiátů v máku samotném, ani jsme výsledek neověřovali chromatografickou metodou.

Naší studie se zúčastnilo 14 dobrovolníků, což je výrazně vyšší počet než ve většině ostatních studií. Za další výhodu našeho sledování považujeme i známé množství požitého máku vzhledem k vlastní přípravě pečiva. Použité množství máku bylo vyšší než v zakoupených výrobcích, nicméně se jednalo o stále běžně dostupné a stravitelné množství. Použitý mák byl zakoupen v prodejní maloobchodní síti a jeho odlišnost od vzorků z ostatních studií není pravděpodobná.

Nejprve jsme zvolili orientační kvalitativní testy, které se užívají i v praxi; negativní výsledek poskytly jen dva vzorky, u ostatních byl výsledek jasně pozitivní. Proto jsme výsledek ověřili druhou metodou, která poskytuje semikvantitativní výsledky, i když se rovněž jedná o imunochemickou detekci a tedy stanovuje se celá skupina opiátů. Zde se ukázalo, že hodnotu 300 µg/L přesáhly jen dva vzorky. Ostatní výsledky lze tedy považovat za falešně pozitivní resp. orientační testy poskytují pozitivní výsledek i u nižší koncentrace opiátů, než uvádí výrobce.

Během naší studie jsme došli k závěrům, že po požití dostupné dávky máku setého v běžné kuchyňské úpravě lze detekovat orientační imunochemickou metodou opiáty v moči. Tyto výsledky závisí na množství požitého máku, obsahu opiátů v máku, odstupu vyšetření od požití, koncentrace moči, hmotnosti probanda, aktivitě enzymů metabolizujících opiáty, koncentraci moči dané různou hydratací nemocného a na použité laboratorní metodě [18, 20]. Možnost ovlivnění výsledku předchozím požitím pečiva s mákem tak musíme vzít v úvahu při hodnocení nálezů opiátů v moči u pacientů na oddělení akutního příjmu, u toxikomanů, řidičů i u sportovců při antidopingové kontrole [21]. Protože imunochemické stanovení nerozliší jednotlivé opiáty (i když je citlivost výrazně nejvyšší pro morfin a kodein), je třeba k odlišení toxikomanů užívajících morfin, kodein nebo dokonce heroin či pacientů léčených opiáty přistoupit k chromatografické metodě: užívá se obvykle plynová či kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií (GC/MS, LC/MS) [14]. Pro původ opiátu z máku svědčí průkaz jiných opiátů, především thebainu; analýza se však musí provést brzy po požití máku, protože thebain má velmi krátký biologický poločas, řádově v hodinách [22]. Pro heroin svědčí nález 6-acetylmorfinu, který má však také velmi krátký biologický poločas; hledají se i jiné metabolity, žádný však nemá ideální vlastnosti pro detekci delší dobu po expozici [23].

Závěr

Na základě výsledků studie a na příkladu pacienta v bezvědomí s pozitivním nálezem opiátů v moči při užití kvalitativní i semikvantitativní imunochemické metody je ukázáno, že při hodnocení tohoto nálezů musíme vzít v úvahu vliv předchozího požití pečiva s obsahem máku.

Poděkování

Rádi bychom poděkovali dobrovolníkům, kteří se experimentu zúčastnili, a RNDr. Petru Šimkovi, CSc. z Biologického centra Akademie věd ČR v Českých Budějovicích za provedení LC/MS analýzy vzorku pacienta uvedeného v kazuistice.

Literatura

1. European Food Safety Authority (EFSA): Opium alkaloids in poppy seeds: assessment updated. 16. 5. 2018.
2. **Moeller, M. R., Hammer, K., Engel, O.** Poppy seed consumption and toxicological analysis of blood and urine samples. *Forensic Sci. Internat.*, 2004, p. 183–186.
3. **EISOHLY H. N., EISOHLY, M. A.** Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: A closer look. *J. Anal. Toxicol.*, 1990, 14, p. 308–310.
4. **Hayes, L. W., Krasselt, W. G., Mueggler, P. A.** Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds. *Clin. Chem.*, 1987, 33(6), p. 806–808.
5. **Meadway, C., George, S., Braithwaite, R.** Opiate concentrations following the ingestion of poppy seed products – evidence for ‘the poppy seed defence’. *Forensic Sci. Int.*, 1998, 31(1), p. 29–38.
6. **Pettitt, B. C. Jr., Dyazel, S. M., Hood, L. V. S.** Opiates in poppy seed: Effect on urinalysis results after consumption of poppy seed cake-filling. *Clin. Chem.*, 1987, 33(7), p. 1251–1252.
7. **Angelo, H. R., Kaa, E.** Detection of morphine after ingestion of poppy seeds. *Ugeskr. Laeger.*, 1993, 155(49), p. 4011–4013.
8. **Selavka, C. M.** Poppy seed ingestion as a contributing factor to opiate positive urinalysis results: the Pacific perspective. *J. Forensic Sci.*, 1991, 36(3), p. 685–696.
9. **Pelders, M. G., Ros, J. J.** Poppy seeds: differences in morphine and codeine content and variation in inter- and intra-individual excretion. *J. Forensic Sci.*, 1996, 41(2), p. 209–212.
10. **Jankovičová, K., Ulbrich, P., Fuknová, M.** Effect of poppy seed consumption on the positive results of opiates screening in biological samples. *Legal Med.*, 2009, 11, p. S416–S418.
11. **Özbunar, E., Aydoğdu, M., Döğer, R., Bostancı, H. I., Koruyucub, M., Akgür, S. A.** Morphine Concentrations in Human Urine Following Poppy Seed Paste Consumption. *Forensic Sci. Internat.*, 2019, 295, p. 121–127.
12. **Smith, M. L., Nichols, D. C., Underwood, P., Fuller, Z., Moser, M. A., LoDico, C., et al.** Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. *Forensic Sci. Int.*, 2014, 241, p. 87–90.
13. **Samano, K. L., Clouette, R. E., Rowland, B. J., Sample, R. H. B.** Concentrations of morphine and codeine in paired oral fluid and urine specimens following ingestion of a poppy seed roll and raw poppy seeds. *J. Anal. Toxicol.*, 2015, 39, p. 655–661.
14. Metodický pokyn pro postup při toxikologickém vyšetření specifikovaných návykových látek v krvi a nebo v moči. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, 2012, částka 9.
15. **Vašák, J., Kosek, Z., Cihlář, P.** Český mák a jeho perspektivy, Sborník Řepka, Mák, Hořčice, 2003, p. 128–133.
16. Vyhláška č. 399/2013 Sb. Vyhláška, kterou se mění vyhláška Ministerstva zemědělství č. 329/1997 Sb., kterou se provádí § 18 písm. a), d), h), i), j) a k) zákona č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, pro škrob a výrobky ze škrobu, luštěniny a olejnata semena, ve znění vyhlášky č. 418/2000 Sb.
17. European Food Safety Authority (EFSA) panel on contaminants in the food chain (CONTAM). Scientific opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seed. *EFSA Journal*, 2011, 9(11), p. 2405.
18. **Kaczorowski, M.** The poppy seed defense: scientifically sound? *MSURJ*, 2008, 3(1), p. 40–41
19. **Lachenmeier D. W., Sproll C, Musshoff F.** Poppy seed foods and opiate drug testing – where are we today? *The Drug Monit.*, 2010, 32(1), p. 11–18.
20. **Smith, H. S.** Opioid Metabolism. *Mayo Clin. Proc.*, 2009, 84(7), p. 613–624.
21. **Yonamine, M., Garcia, P., de Moraes Moreau, R. L.** Non-intentional doping in sports. *Sports Med.*, 2004, 34(11), p. 697–704.
22. **Pearson, A. C. S., Eldrige, J. S., Hooten, W. M.** Interpreting Urine Drug Screen Results in the Context of Poppy Seed Use. *Mayo Clin. Proc.*, 2015, 90(12), p. 1734–1735.
23. **Maas, A., Krämer, M., Sydow, K., Chen, P. S., Dame, T., Musshoff, F., et al.** Urinary excretion study following consumption of various poppy seed products and investigation of the new potential street heroin marker ATM4G. *Drug Test Anal.*, 2017, 9(3), p. 470–478.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39).

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.
Ústav klinické biochemie a hematologie
Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Plzni
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: racek@fnplzen.cz